

1/5/all

1/5/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008785012

WPI Acc No: 91-289027/199140

XRAM Acc No: C91-124978

New hydantoin derivs. that inhibit thrombocyte aggregation - for treating thrombosis and re-occlusion during heart infarction, and for preventing arteriosclerosis and cancer

Patent Assignee: CASSELLA AG (CASS ); HOECHST AG (FARH )

Inventor: JABLONKA B; JUST M; KOENIG W; KONIG W

Number of Countries: 020 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 4009506	A	19910926	DE 4009506	A	19900324		199140 B
EP 449079	A	19911002	EP 91104195	A	19910319		199140
AU 9173653	A	19911003					199147
NO 9101158	A	19910925					199148
BR 9101121	A	19911105					199149
CA 2038848	A	19910925					199150
PT 97114	A	19911129					199201
ZA 9102178	A	19911224	ZA 912178	A	19910322		199206
JP 4217962	A	19920807	JP 9181158	A	19910322	C07D-233/72	199238
AU 634039	B	19930211	AU 9173653	A	19910322	C07K-005/06	199313
EP 449079	A3	19920826	EP 91104195	A	19910319		199337
TW 213469	A	19930921	TW 91102803	A	19910412	C07K-005/08	199350
IL 97657	A	19950831	IL 97657	A	19910322	C07D-233/76	199543
EP 449079	B1	19951115	EP 91104195	A	19910319	C07K-005/08	199550
DE 59106881	G	19951221	DE 506881	A	19910319	C07K-005/08	199605
			EP 91104195	A	19910319		
ES 2082026	T3	19960316	EP 91104195	A	19910319	C07K-005/08	199618
US 5686421	A	19971111	US 91673512	A	19910322	A61K-038/04	199751
			US 95467526	A	19950606		

Priority Applications (No Type Date): DE 4009506 A 19900324

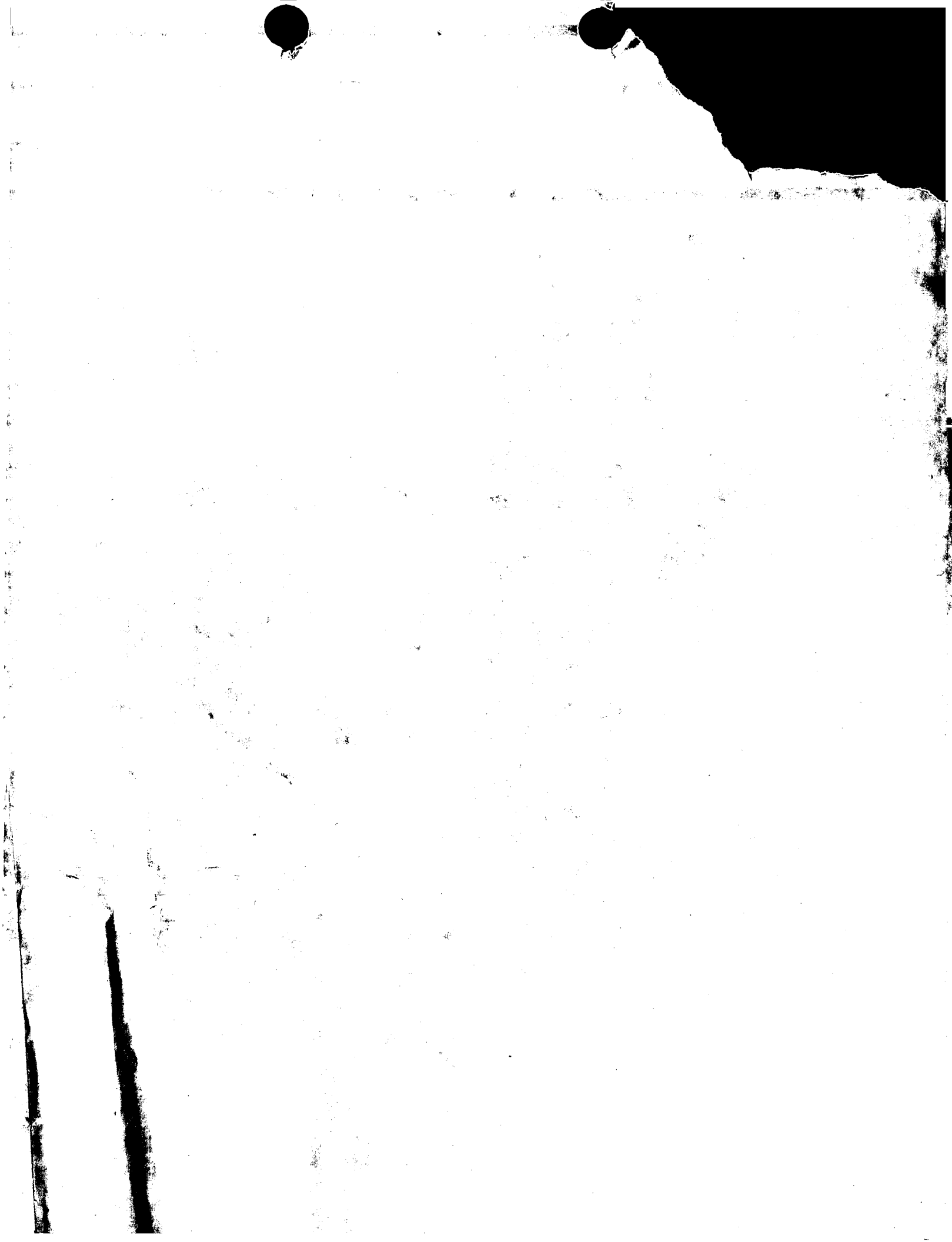
Cited Patents: NoSR.Pub; 2.Jnl.Ref

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing	Notes	Application	Patent
DE 4009506	A		9				
EP 449079	A						
Designated States (Regional): BE DE ES FR GB GR IT LU NL							
JP 4217962	A		16				
AU 634039	B			Previous Publ.		AU 9173653	
EP 449079	A3		9				
EP 449079	B1	G	34				
Designated States (Regional): BE DE DK ES FR GB GR IT LU NL							
DE 59106881	G			Based on		EP 449079	
ES 2082026	T3			Based on		EP 449079	
US 5686421	A		13	Cont of		US 91673512	

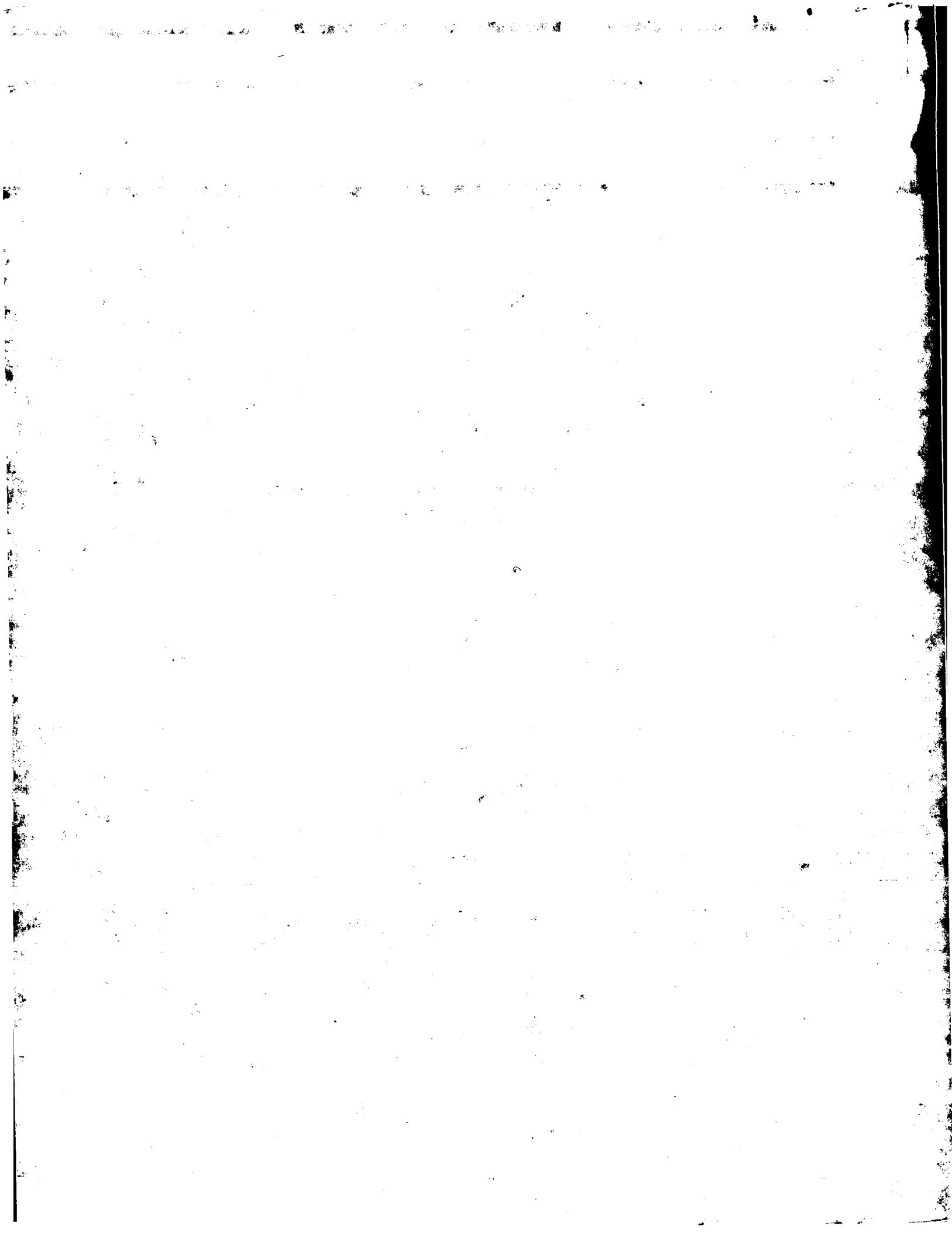
Abstract (Basic): DE 4009506 A

Hydantoin derivs. of formula (I) and their salts are new where n = 3 or 4; R<sub>1</sub> = 1-6C alkyl or -C(=NR'')-NH-R', (where R' and R'' =



independently H or 1-6C alkyl); R2 = H, -NH-CO-NH2 or 1-18C alkyl (which is opt. substd. by at least one OH, COOH, CONH2, NH2, SH, 1-18C alkoxy, 3-8C cycloalkyl, halo, NO2, CF3, R3 or R4); R3 = 6-14C aryl, 6-14C aryl-(1-8C alkyl) or a mono- or bicyclic 5-12 membered heterocycle contg. 1-3 independent O, S or N heteroatoms. The aryl and heterocyclyl gps. may be substd. by at least one independent 1-18C alkyl or alkoxy, halo, NO2 or CF3 gps.; R4 = NR5R6, OR5, SR5, an amino or imino acid, an azaamino acid (opt. N-(1-8C) alkylated or 6-14C aryl-(1-8C) alkylated), a dipeptide (whose peptide linkage can be reduced to NH-CH2), or COR4', (where R4' = R4). All amino acids may be esterified or amidated and their functional gps. can be protected or substd. by H or CH2OH; R5 = H, 1-18C alkyl (opt. amino substd.), 6-14C aryl, 6-14C aryl-(1-8C alkyl), 1-18C alkylcarbonyl, 1-18C alkyloxycarbonyl, 6-14C arylcarbonyl, 6-12C aryl-(1-8C alkyl)carbonyl, 1-18C aryl(sic)-(1-18C alkyloxycarbonyl), an amino or imino acid, an aza-amino acid (opt. N-(1-8C) alkylated or 6-14C aryl-(1-8C) alkylated) or a dipeptide whose peptide linkage can be reduced to NH-CH2; and R6 = H, 1-18C alkyl, 6-12C aryl or 6-12C aryl-(1-8C alkyl).

USE/ADVANTAGE - As thrombocyte aggregation inhibitors and inhibitors of metastasis and osteoclast binding on the surface of bones. (I) are therefore useful for treating thrombosis and reocclusion during heart infarction, for preventing arteriosclerosis and cancer and for admin. during cancer operations. (I) have higher enzymatic stability and an improved half-life compared to known Arg-Gly-Asp-contg. peptides. (9pp)





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 91 10 4195

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 103, Nr. 25, 23. Dezember 1985, Seiten 943-944, Zusammenfassung Nr. 215779s, Columbus, Ohio, US; B. SCHWENZER et al.: "Cleavage of Z-group and formation of hydantoin during alkaline saponification of Z-peptide esters", & J. PRAKT. CHEM. 1985, 327(3), 479-86 * Zusammenfassung * -----	1-10	C 07 K 5/00 A 61 K 37/02 C 07 K 7/06
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C 07 K A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 8,9 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers besetzen (Art. 52(4) EPC), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen.</p>			
Recherchemort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13-04-1992	Prüfer MASTURZO P.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



Eur päisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 449 079 A3**

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: **91104195.2**

Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07K 5/00, A61K 37/02, C07K 7/06**

Anmeldetag: **19.03.91**

Priorität: **24.03.90 DE 4009506**

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**02.10.91 Patentblatt 91/40**

Benannte Vertragsstaaten:  
**BE DE DK ES FR GB GR IT LU NL**

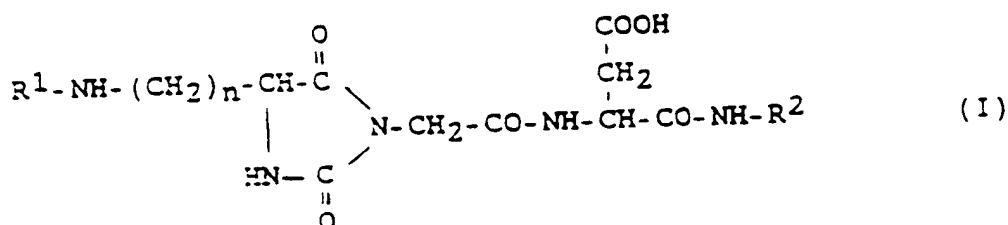
Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: **26.08.92 Patentblatt 92/35**

Anmelder: **CASELLA Aktiengesellschaft**  
**Hanauer Landstrasse 526**  
**W-6000 Frankfurt am Main 61(DE)**

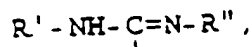
Erfinder: **König, Wolfgang, Dr.**  
**Eppsteiner Strasse 25**  
**W-6238 Hofheim am Taunus(DE)**  
Erfinder: **Just, Melitta, Dr.**  
**Theodor-Heuss-Strasse 80**  
**W-6070 Langen(DE)**  
Erfinder: **Jablonka, Bernd, Dr.**  
**Dachbergstrasse 19 a**  
**W-6232 Bade Soden am Taunus(DE)**

**Hydantoinderivate.**

Es werden neue Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I



beschrieben, in welcher n 3 oder 4, R<sup>1</sup> Alkyl oder einen Rest der Formel



mit R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Alkyl und R<sup>2</sup> Wasserstoff, -NH-CO-NH<sub>2</sub> und gegebenenfalls substituiertes Alkyl, bedeuten, sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.

EP 0 449 079 A3



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 449 079 A2**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **91104195.2**

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07K 5/00, A61K 37/02**

22 Anmeldetag: **19.03.91**

30 Priorität: **24.03.90 DE 4009506**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**02.10.91 Patentblatt 91/40**

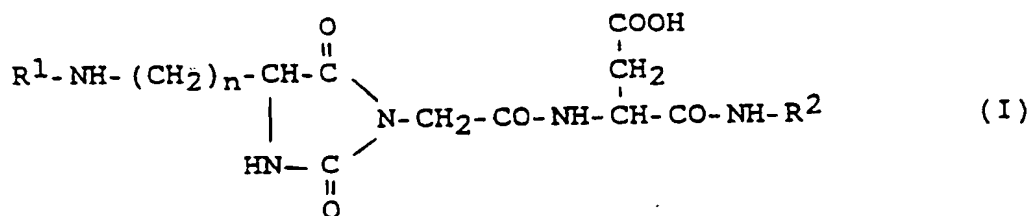
84 Benannte Vertragsstaaten:  
**BE DE DK ES FR GB GR IT LU NL**

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
**Postfach 80 03 20**  
**W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)**

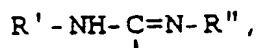
72 Erfinder: **König, Wolfgang, Dr.**  
**Eppsteiner Strasse 25**  
**W-6238 Hofheim am Taunus(DE)**  
Erfinder: **Just, Melitta, Dr.**  
**Theodor-Heuss-Strasse 80**  
**W-6070 Langen(DE)**  
Erfinder: **Jablonka, Bernd, Dr.**  
**Dachbergstrasse 19 a**  
**W-6232 Bade Soden am Taunus(DE)**

54 **Hydantoinderivate.**

57 Es werden neue Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I



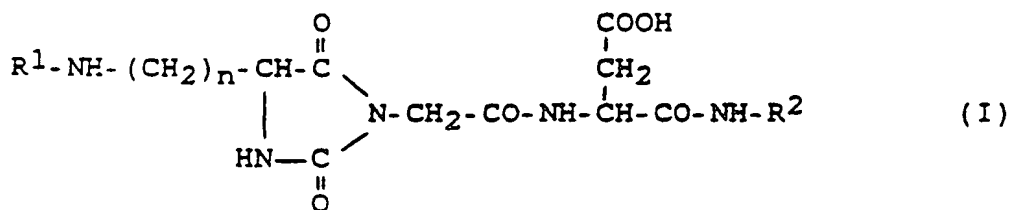
beschrieben, in welcher n 3 oder 4, R<sup>1</sup> Alkyl oder einen Rest der Formel



mit R<sup>1</sup> und R<sup>''</sup> Wasserstoff oder Alkyl und R<sup>2</sup> Wasserstoff, -NH-CO-NH<sub>2</sub> und gegebenenfalls substituiertes Alkyl, bedeuten, sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.

EP 0 449 079 A2

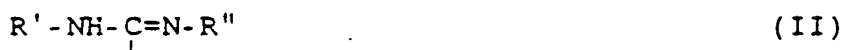
Die Erfindung betrifft neue Hydantoinderivate mit Thrombozytenaggregation-hemmender Wirkung. Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I



in welcher

n für eine ganze Zahl 3 oder 4 steht:

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder einen Rest der Formel II bedeutet



worin

R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeuten;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, -NH-CO-NH<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Carboxy, Carbamoyl, Carboxamido, Amino, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkoxy, Guanidino, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und einen Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>3</sup> für C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl oder einen mono- oder bzyklischen 5- bis 12-gliedrigen heterozyklischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, steht, wobei der Aryl- und unabhängig voneinander der Heterozyklus-Rest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkoxy, Halogen, Nitro und Trifluormethyl substituiert sind; oder für einen Rest R<sup>4</sup> steht; wobei

R<sup>4</sup> NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; OR<sup>5</sup>; SR<sup>5</sup>; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest COR<sup>4'</sup>, bedeutet worin R<sup>4'</sup> wie R<sup>4</sup> definiert ist;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyloxy carbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Arylcarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-alkyloxy carbonyl, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei den die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann;

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl bedeutet;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Alkyl kann geradkettig oder verzweigt sein. Entsprechendes gilt für davon abgeleitete Reste, wie z.B.

Alkoxy, Alkanoyl und Aralkyl.

Unter Cycloalkyl werden auch Alkyl substituierte Reste, wie z.B. 4-Methylcyclohexyl oder 2,3-Dimethylcyclopentyl verstanden.

C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Fluorenyl; bevorzugt sind Phenyl und Naphthyl. Entsprechendes gilt auch für davon abgeleitete Reste, wie z.B. Aryloxy, Aroyl, Aralkyl und Aralkoxy. Unter Aralkyl versteht man z.B. einen mit C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl verknüpften unsubstituierten oder substituierten C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Arylrest, wie z.B. Benzyl, 1- und 2-Naphthylmethyl, Halobenzyl und Alkoxybenzyl, wobei Aralkyl jedoch nicht auf die genannten Reste beschränkt wäre.

Heterozyklen im Sinne vorstehender Definitionen sind beispielsweise Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl,



Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindazolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

Diese Heterozyklen können an einem Stickstoffatom durch Oxide, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, z.B. Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, z.B. Benzyl, und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, z.B. Methyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, z.B. Benzyl, Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, z.B. Methoxy, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, z.B. Benzyloxy, oder Oxo substituiert und teilweise oder vollständig gesättigt sein.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenyl-pyrrolyl, z.B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methyl-imidazolyl, z.B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z.B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder 3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxaliny, 2-Benzofuranyl, 2-Benzot-henyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl. Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterozyklische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridiny, Pyrrolidinyl, z.B. 2-, 3- oder 4-N-methylpyrrolidinyl, Piperazinyl, Morpholino, Thiomorpholino, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Natürliche oder unnatürliche Aminosäuren können, falls chiral, in der D- oder L-Form vorliegen.

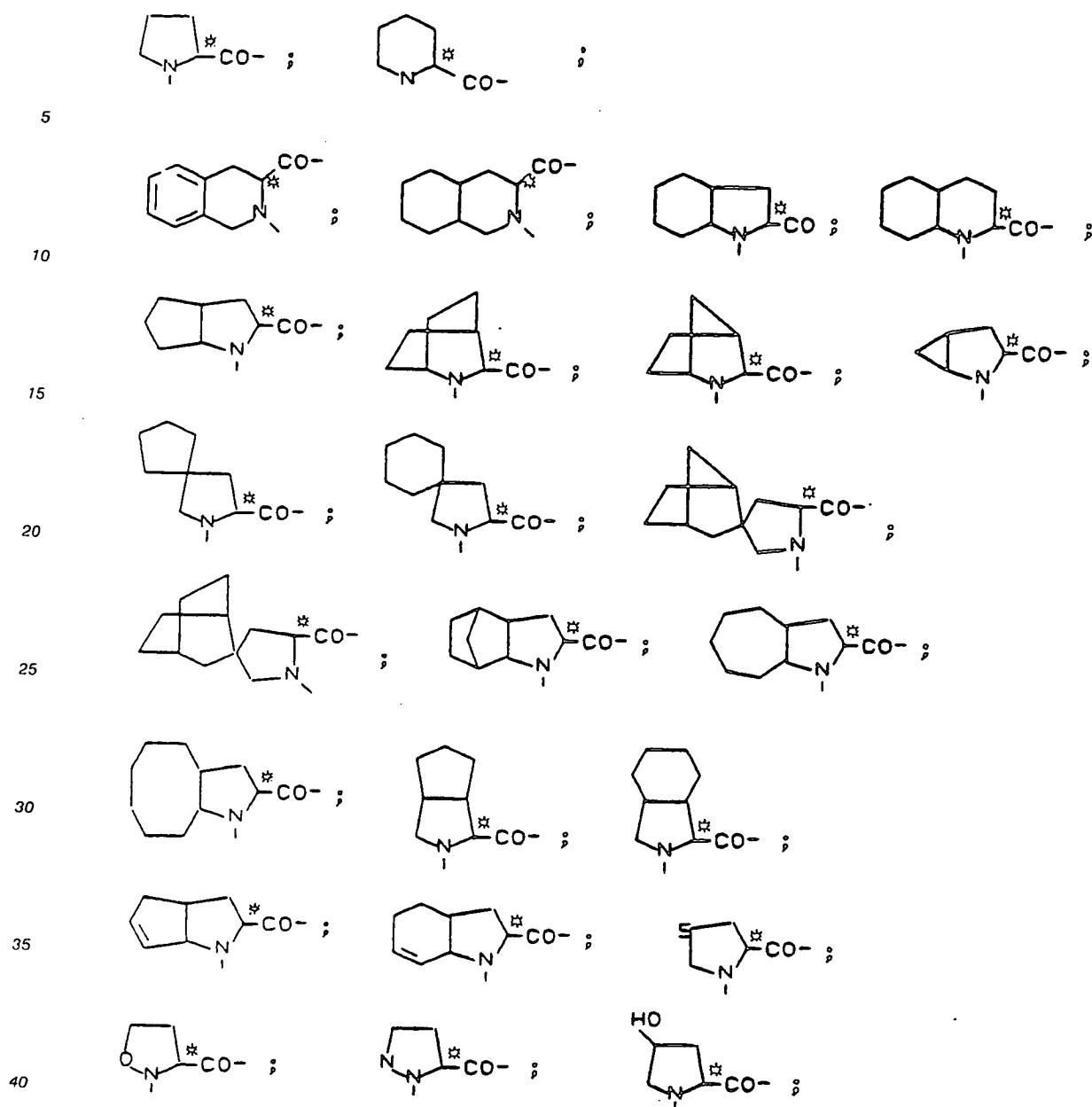
Bevorzugt sind  $\alpha$ -Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu,  $\gamma$ Abu, ABz, 2ABz,  $\epsilon$ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,  $\beta$ Aib, Ala,  $\beta$ Ala,  $\Delta$ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, hyl, hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys,  $\beta$ Lys,  $\Delta$ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,  $\Delta$ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi,  $\beta$ Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg, Cha, Thia, 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure.

Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, wobei der Zentralbaustein -CHR- bzw. -CH<sub>2</sub>- durch -NR- bzw. -NH- ersetzt ist.

Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht:

Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro[(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro[(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.1<sup>6,9</sup>]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol; Octahydroisoindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure; Hydroxyprolin-2-carbonsäure; die alle gegebenenfalls substituiert sein können:



Die oben genannten Reste zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus  
 US-A 4 344 949, US-A 4 374 847, US-A 4 350 704, EP-A 50 800, EP-A 31 741, EP-A 51 020, EP-A 49 658,  
 45 EP-A 49 605, EP-A 29 488, EP-A 46 953, EP-A 52 870, EP-A 271 865, DE-A 32 26 768, DE-A 31 51 690,  
 DE-A 32 10 496, DE-A 32 11 397, DE-A 32 11 676, DE-A 32 27 055, DE-A 32 42 151, DE-A 32 46 503 und  
 DE-A 32 46 757.

Ferner werden einige dieser Heterocyclen vorgeschlagen in DE-A 38 18 850.3.

Dipeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaami-  
 50 nosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaami-  
 nosäuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z.B. Methylester, Ethylamid, Semicarba-  
 zid,  $\omega$ -Amino-C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeig-  
 nete Schutzgruppen wie z.B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgrup-  
 55 pen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllersbach, Kontakte (Merck)  
 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbesondere seien genannt: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc,  
 Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO<sub>2</sub>), Z(Hal<sub>n</sub>), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert.-Butyl, OBzl, ONbzI,  
 OMbzI, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Unter Salzen von Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze zu verstehen.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel (I), welche saure Gruppen, z.B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z.B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z.B. Triethylamin und Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

Verbindungen der Formel (I), welche basische Gruppen, z.B. eine Aminogruppe oder ein Guanidino- gruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Malein- säure, Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I  
worin

$R^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls 1- bis 4-fach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Amino, Carboxy, Carba- moyl, Guanidino,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Halogen und einen Rest  $R^3$  substituiert ist, wobei  
 $R^3$  für  $C_6$ - $C_{12}$ -Aryl,  $C_6$ - $C_{12}$ -Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder einen mono- oder bityklischen 5- bis 12- gliedrigen heterozyklischen, aromatischen Ring, steht, der als Heteroelement ein oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei unabhängig voneinander der Aryl- und Heterozyklus- Rest gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy und Trifluormethyl substitu- ert sind; oder für einen Rest  $R^4$  steht, wobei

$R^4$   $NR^5R^6$ ;  $OR^5$ ; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $C_1$ - $C_8$ -alkylierten oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl- $C_1$ - $C_8$ - alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein kön- 25 nen; oder einen Rest  $COR^4$  bedeutet, worin  $R^4$  wie  $R^4$  definiert ist;

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl oder  $C_6$ - $C_{12}$ -Aryl bedeutet.

Insbesondere seien Verbindungen der Formel I genannt, worin

$R^1$  ein Rest der Formel II bedeutet, worin

$R'$  und  $R''$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl bedeuten;

$R^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeutet, das zweifach durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert ist, wobei

$R^4$  Hydroxy; Amino; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $C_1$ - $C_8$ -alkylierten oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl- $C_1$ - $C_8$ - alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu  $NH-CH_2$  reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest  $COR^4$  bedeutet, worin  $R^4$  wie  $R^4$  definiert ist, oder 40 Verbindungen der Formel I, worin

$R^2$  Methyl bedeutet, das zweifach durch verschiedene Reste  $R^4$  und  $COR^4$  substituiert ist, wobei  $R^4$  bzw.  $R^4$  wie oben beschrieben definiert sind.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

$R^1$  ein Rest der Formel II bedeutet, worin

$R'$  und  $R''$  Wasserstoff bedeuten

$R^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeutet, das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander durch -OH,  $NH_2$ , -COOH, -CONH $_2$ , -NH-C(NH $_2$ )=NH,  $C_5$ - $C_8$ -Cycloalkyl, einen Rest  $R^3$ , wobei

$R^3$  für  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann, einen bitykli- 50 schen 8- bis 12-gliedrigen heterozyklischen, aromatischen Ring, der als Heteroelement ein Stickstoffatom enthält, steht,

oder einen Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei

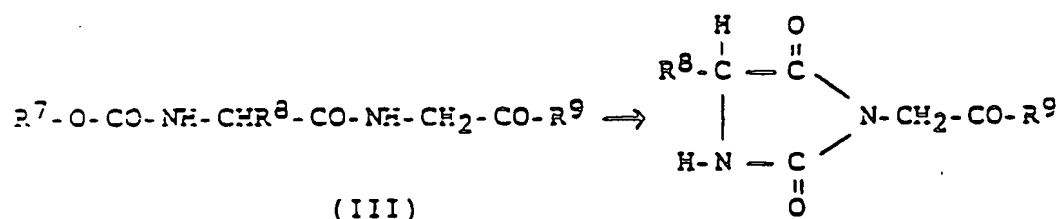
$R^4$  für  $NR^5R^6$ , einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $C_1$ - $C_4$ -alkylierten oder N- $C_6$ - $C_{14}$ -aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid- Rest sowie deren Amide, oder einen Rest  $COR^4$ , worin  $R^4$  wie  $R^4$  definiert ist, steht,

$R^5$  Wasserstoff,

$R^6$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeuten, und

n 3 bedeutet.

Hydantoine entstehen ganz allgemein durch basische Behandlung von Alkoxycarbonyl-oder Aralkoxycarbonyl-Peptiden der allgemeinen Formel III [J.S. Fruton und M. Bergmann, J. Biol. Chem. 145 (1942) 253-265; C.A. Dekker, S.P. Taylor, Jr. und J.S. Fruton, J. Biol. Chem. 180 (1949) 155-173; M.E. Cox, H.G. Garg, J. Hollowood, J.M. Hugo, P.M. Scopes und G.T. Young, J. Chem. Soc. (1965) 6806-6813; W. Voelter und A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem. (1983) 1641-1655]:

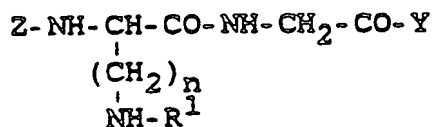


worin  $R^7$  Benzyl oder tert. Butyl,  $R^8$  eine beliebige Aminosäureseitenkette und  $R^9$  ein Amid, einen Aminosäure- oder einen Peptid-Rest bedeuten. Dabei racemisiert jedoch die N-terminale Aminosäure [W. Voelter und A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem. (1983) 1641-1655].

Eine milde Methode ist dagegen die Zyklisierung zu den Hydantoinen aus Verbindungen der Formel III unter neutralen Bedingungen durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Rückfluß [J. Pless, J. Org. Chem. 39 (1974) 2644-2646].

Eine weitere Möglichkeit einer milden Zyklisierung ist die Trimethylsilylierung der Peptidbindung zwischen der N-terminalen Aminosäure und dem benachbarten Glycin mit Bistrimethylsilyltrifluoroacetamid in Acetonitril (4 Stunden unter Rückfluß) [J.S. Davies, R.K. Merritt und R.C. Treadgold, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982) 2939-2947].

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Peptide der Formel IIIa nach längerer Zeit bereits bei Raumtemperatur oder mit Tetrahydrofuran kurz im Rückfluß gekocht, zu den Hydantoin-Derivaten zyklisieren.



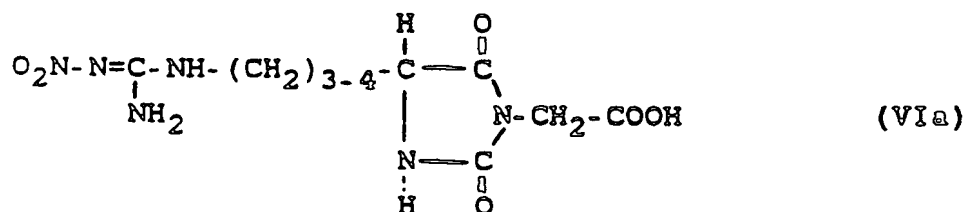
(IIIa)

wobei

Z Benzyloxycarbonyl und

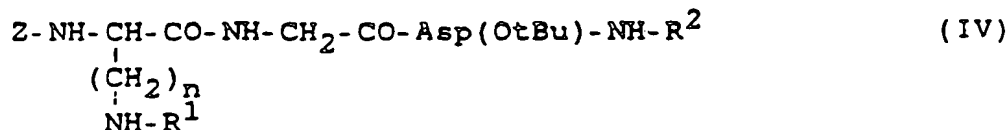
Y OtBu, Asp(OtBu)-NH-R<sup>2</sup>, wobei mögliche Carboxylgruppen als Ester vorliegen sollen, bedeuten und n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie oben beschrieben definiert sind.

Durch Kondensation von Nitroarginin oder Nitrohomoarginin mit Isocyanato-essigsäureethylester erhält man Harnstoffderivate, die durch Erhitzen in Salzsäure unter Verseifung des Esters zu Hydantoinderivaten der Formel VIa cyclisieren (K. Schlögl und H. Fabitschowitz, Monatsh. Chem. 84 (1953), 937):



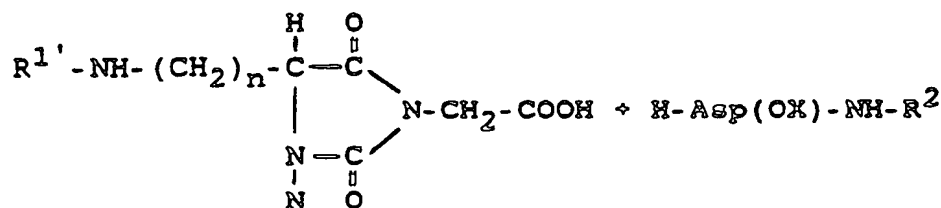
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit die Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

a<sub>1</sub>) Verbindungen der Formel IV,



in der Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Tetrahydrofuran ca. 2-3 Stunden im Rückfluß erhitzt oder

a<sub>2</sub>) die Verbindungen der allgemeinen Formel VI und VII



(VI)

(VII)

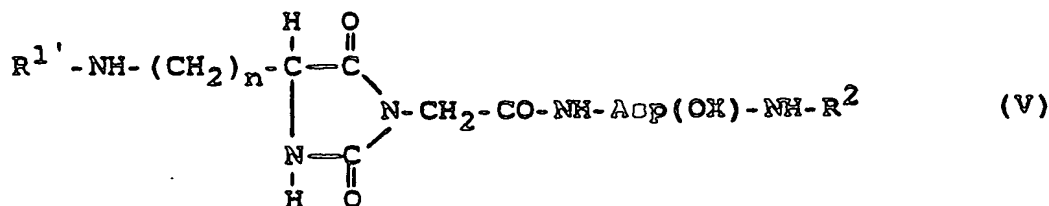
worin

R<sup>1'</sup> -C(NH<sub>2</sub>)=N-NO<sub>2</sub> bedeutet oder wie R<sup>1</sup> oben definiert ist,

X für tBu oder Bzl steht und R<sup>2</sup> und n die oben beschriebenen Bedeutungen haben,

mittels der allgemeinen Methoden der Peptidchemie kondensiert, und

b) die so entstandenen Hydantoine der allgemeinen Formel V



durch katalytische Hydrierung und/oder saure Abspaltung der Schutzgruppen in die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt.

Die Verbindungen der Formel VI sind neu. Sie werden aus den Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa (Y = OtBu) durch Erhitzen in Tetrahydrofuran und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure oder wie bei der Herstellung der Verbindungen der Formel VIa beschrieben gewonnen.

Die Ausgangspeptide der Formel IV und VII werden in der Regel vom C-terminalen Ende her stufenweise aufgebaut. Die Peptidknüpfungen können mit den literaturbekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie durchgeführt werden z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; B. Merrifield J. Am. Chem. Soc. 85 (1963) 2149; R. Sheppard, Int. J. Peptide Protein Res. 21 (1983) 118).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit die Zell-Zell-Adhäsion zu hemmen, die auf einer Interaktion von Arg-Gly-Asp-enthaltenden Glykoproteinen mit den sogenannten Integrinen beruht. Integrine sind Transmembran-Glykoproteine, Rezeptoren für Arg-Gly-Asp-enthaltenden Zellmatrix-Glykoproteine [E. Ruoslahti und M.D. Pierschbacher, Science 238 (1987) 491-497; D.R. Phillips, I.F. Charo, L.V. Parise und L.A. Fitzgerald, Blood 71 (1988) 831-843].

Die erfindungsgemäßen neuen Hydantoin-Derivate der Formel I hemmen die Thrombozytenaggregation, die Metastasierung sowie die Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen.

Eine akute Anwendung finden die Hydantoin-Derivate der Formel I daher bei Thrombosegefahr und der Gefahr einer Reocclusion bei Herzinfarkt; eine chronische Anwendung bei der Prävention der Arteriosklero-

se. Weitere Anwendung ist während Krebsoperationen und auch prophylaktisch bei Krebs gegeben. Ferner kann Osteoporose durch Hemmung der Osteoclastenbindung an die Knochenoberflächen vermieden werden.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Hydantoin-Verbindungen gegenüber den bisher bekannten Arg-Gly-Asp-enthaltenden Peptiden [M.D. Pirschbacher und E. Ruoslahti, Nature 309 (1984) 30-33; M.D. Pirschbacher und E. Ruoslahti, J. Biol. Chem. 262 (1987) 17294-17298; H.M. Charon et al., Amer. Peptide Symp. 1989; S.P. Adams et al., Amer. Peptide Symp. 1989; EP-A2 341 915] ist neben der guten Wirkungsstärke vor allem die größere enzymatische Stabilität und die längere Halbwertszeit.

Geprüft werden die Verbindung vor allem auf ihre hemmende Wirkung bei der Blutplättchenaggregation und der Anhaftung von Fibrinogen an Blutplättchen. Verwendet werden gelfiltrierte Blutplättchen aus human Spendeblut, die mit ADP oder Thrombin aktiviert werden.

Hemmung der Thrombozytenaggregation an mit Adenosindiphosphat (ADP) oder Thrombin (THR) stimulierten human GFP (gel filtered platelets) (Marguerie, Plow and Edgington, J. Biol. Chem. 254 (1979) 5357-5363)

		IC <sub>50</sub> (μM)	
		ADP	THR
5	Z-D-Arg-Gly-Asp-NH-Mbh	20	20
	H-D-Arg-Gly-Asp-NH-Mbh	50	30
	<u>CO-D-Arg-Gly-Asp-NH-Mbh</u>	4	3
10	Z-D-Arg-Gly-Asp-NH <sub>2</sub>	100	80
	H-D-Arg-Gly-Asp-NH <sub>2</sub>	500	100
	<u>CO-D-Arg-Gly-Asp-NH<sub>2</sub></u>	20	15
15	H-Arg-Gly-Asp-NH-Mbh	100	80
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-NH-Mbh</u>	10	4
	H-Arg-Gly-Asp-NH <sub>2</sub>	500	200
20	<u>CO-Arg-Gly-Asp-NH<sub>2</sub></u>	40	40
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Phe-OH</u>	10	3
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Arg-Trp-NH<sub>2</sub></u>	10	7
25	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Val-OH</u>	1	0,5
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Val-NH<sub>2</sub></u>	10	3
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Arg-Val-NH<sub>2</sub></u>	9	4,5
30	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Arg-isobutylamid</u>	5,5	2,5
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Phe-Azagly-NH<sub>2</sub></u>	30	10
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Phe-N(CH<sub>3</sub>)-NH-CONH<sub>2</sub></u>	60	20
35	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Phe-N(2-naphthylmethyl)-NH-CONH<sub>2</sub></u>	15	7
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Gln-OH</u>	3	1,5
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Arg-4-Abu-OH</u>	15	4
40	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Ser-OH</u>	10	4
	<u>CO-Arg-Gly-Asp-Arg-Hyp-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></u>	3	4
45	<u>CO-Arg-Gly-</u> = 5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-		
	imidazolidin-3-yl)-acetyl-		
	Mbh = 4,4'-Dimethoxybenzhydryl-		

## Abkürzungen:

55	Acm	Acetamidomethyl
	Adoc	1-Adamantylloxycarbonyl
	Adpoc	1-(1-Adamantyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl
	Aloc	Allyloxycarbonyl
	Boc	tert.-Butyloxycarbonyl

	Bpoc	1-(4-biphenyl)-1-methyl-ethoxycarbonyl
	Cha	Cyclohexylalanin
	Chg	Cyclohexylglycin
	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
5	Ddz	$\alpha,\alpha$ -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl
	Dobz	4-Dihydroxyborylbenzyloxycarbonyl
	Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	HOObt	3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin
10	Iboc	Isobornyloxycarbonyl
	Mboc	1-Methyl-cyclobutyloxycarbonyl
	Moc	4-Methoxybenzyloxycarbonyl
	Msc	Methylsulfonylethylloxycarbonyl
	Npg	Neopentylglycin
15	Pyoc	4-Pyridylmethylloxycarbonyl
	Tbg	Tert.-butylglycin
	Tcboc	2,2,2-Trichloro-tert.-butyloxycarbonyl
	Thia	2-Thienylalanin
	Z	Benzyloxycarbonyl
20	Z(Hal <sub>n</sub> )	halogensubstituiertes Benzyloxycarbonyl
	Z(NO <sub>2</sub> )	4-Nitro-benzyloxycarbonyl

### Beispiele

25 Aminosäureanalyse: Hydrolyse in 6N HCl (24 Stunden bei 120 ° C). Der Gehalt von Arg und Gly ist bei den Hydantoin-Derivaten stark reduziert (B. Schwenzer, E. Weber und G. Losse, J. Prakt. Chem. 327 (1985) 479-486).

30 1. [5-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-L-asparaginsäure-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid und [5-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-L-asparaginsäure-amid.

#### 1a. Z-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid

35 Zu einer Lösung von 6,5 g (20 mmol) Z-Asp(OtBu)-OH, 5,6 g (20 mmol) 4,4'-Dimethoxybenzhydrylamin-hydrochlorid und 2,7 g 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 30 ml Dimethylacetamid gab man bei 0 ° C 2,6 ml N-Ethylmorpholin und 4,4 g Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Man rührte 1 Std. bei 0 ° C und ließ anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, KHSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Puffer, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung  
40 und Wasser gewaschen und anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether verrieben, abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausb. 10 g.

Zur weiteren Reinigung wurde die Substanz in 35 ml Isopropanol heiß gelöst und mit Petrolether versetzt. Man ließ abkühlen, saugte ab und trocknete im Vakuum. Ausb. 8,7 g; Schmp. 126-127 °,  $[\alpha]_D^{20} = -1,0^\circ$  (c = 1, in Dimethylformamid).

#### 1b. H-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid-hydrochlorid

8,5 g (15,5 mmol) Z-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid wurden in 400 ml Methanol suspendiert und an der Autobürette bei pH 4,5 unter Zugabe von methanolischer Salzsäure katalytisch (Pd auf BaSO<sub>4</sub>)  
50 hydriert. Nach beendeter Hydrierung wurde der Katalysator abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 6,89 g.

Eine kleine Probe (980 mg) wurden zur Reinigung in 100 ml Wasser gelöst. Von Unlöslichem wurde filtriert und die klare Lösung gefriertrocknet.

Ausb. 950 mg;

55  $[\alpha]_D^{20} = +2,2^\circ$  (c = 1, in Wasser).

#### 1c. Z-Gly-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid



Zu einer Lösung von 4,2 g (9,3 mmol) ungereinigtem H-Asp (OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid-hydrochlorid und 1,21 ml N-Ethylmorpholin in 50 ml Dimethylformamid gab man 3,3 g Z-Gly-OObt zu, rührte bis alles gelöst war und ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wie in Versuch 1a beschrieben aufgearbeitet.

5 Ausb. 4,83 g (85,5 %);  
 $[\alpha]_D^{21} = -13,7^\circ$  (c = 1, in Methanol).

#### 1d. H-Gly-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid-hydrochlorid

10 4,7 g (7,75 mmol) Z-Gly-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid wurden wie in Beispiel 1b beschrieben katalytisch hydriert. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben.  
 Ausb. 3,84 g.

Eine kleine Probe (800 mg) wurde wie in Beispiel 1b beschrieben gereinigt.  
 Ausb. 779 mg;  $[\alpha]_D^{21} = -24,8^\circ$  (c = 1, in Wasser).

#### 15 1e. Z-D-Arg-Gly-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid

Zu einer Lösung von 0,93 g (3 mmol) Z-D-Arg-OH, 1,52 g (3 mmol) H-Gly-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid-hydrochlorid und 0,41 g HOBt in 10 ml Dimethylformamid gab man bei 0 °C 0,66  
 20 9 DCC. Man ließ 1 Stunde bei 0 °C rühren und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen n-Pentanol und halbgewässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt. Es wurde noch 3 mal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Petrolether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 1,45 g. Die Substanz wurde ohne Reinigung zur nächsten Stufe  
 25 verwendet.

#### 1f. [5-(R)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolin-3-yl]-acetyl-Asp-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid und [5-(R)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-L-Asp-amid.

30 15,5 g Z-D-Arg-Gly-Asp(OtBu)-NH-Mbh werden in 775 ml absolutem Tetrahydrofuran 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Ausb. 14,6 g. Der obengewonnene Rückstand wird in 75 ml Methylenchlorid gelöst. Dazu gibt man 75 ml Trifluoressigsäure und läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Man engt ein. Der Rückstand wird mit Äther verrieben, abgesaugt und getrocknet.

35 Ausb. 12,2 g.

6,1 g der oben gewonnenen Rohsubstanz werden auf ®Sephadex LH 20 chromatographiert (Säule: 4 x 200 cm; Elutionsmittel: 0,5 M Essigsäure:Methanol wie 7,5:6).

Fraktion X.5-XIII.6: 540 mg. Massenspektrum (M + 1-peak bei 372) und Aminosäureanalyse (Asp 1,00, Gly 0,40, Arg 0,35; Gehalt an Peptid 86,5 %) deuten darauf hin, daß diese Fraktion [5-(3-Guanidinopropyl)-  
 40 2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp-NH<sub>2</sub> ist.

Fraktion XIX.5-XXIII.6: 2,86 g. Massenspektrum (M + 1-peak bei 598) und Aminosäureanalyse (Asp 0,99, Gly 0,38, Arg 0,34; Gehalt an Peptid 88 %) deuten darauf hin, daß diese Fraktion [5-(3-Guanidinopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid ist.

#### 45 Beispiel 2

[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid und [5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp-amid

#### 50 2a. Z-Arg-Gly-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid

1,54 g Z-Arg-OH und 2,54 g HCl·H-Gly-Asp(OtBu)-NH-Mbh werden analog Beispiel 1e mit 675 mg HOBt und 1,1 g DCC in 25 ml Dimethylformamid umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 4,2 g Rohsubstanz,  $[\alpha]_D^{21} = -18^\circ$  (c = 1 in Methanol).

#### 55 2b. [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid und [5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp-amid

Analog Beispiel 1f werden 3,65 g Z-Arg-Gly-Asp(OtBu)-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid in 170 ml absolutem Tetrahydrofuran im Rückfluß erhitzt und anschließend in Methylenchlorid/Trifluoressigsäure die Schutzgruppen abgespalten. Ausb. 3,15 g. Die so gewonnene Substanz wird wie in Beispiel 1f beschrieben gereinigt:

- 5 Fraktion III.3-IV.7: 485 mg. Massenspektrum (M+1-peak bei 372) und Aminosäureanalyse (Asp 0,99, Gly 0,36, Arg 0,37; Peptidgehalt: 60 %) deuten darauf hin, daß diese Fraktion [5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-amid ist.

Fraktion VI.7-VII.7: 1,54 g. Massenspektrum (M+1-peak bei 598) und Aminosäureanalyse (Asp 0,99, Gly 0,36, Arg 0,3; Peptidgehalt: 78 %) deuten darauf hin, daß diese Fraktion [5-(S)-(3-Guanidinopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-4,4'-dimethoxybenzhydrylamid ist.

### Beispiel 3

#### [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Phe-OH

##### 3a. Z-Arg-Gly-OtBu

Zu einer Lösung von 55 g Z-Arg-OH, 30,18 g HCl·H-Gly-OtBu und 24,3 g HOBt in 400 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 39,6 g DCC. Man läßt 1 Stunde bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren und über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Der DC-Harnstoff wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen Essigester und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegenstromverteilt (je 400 ml). Hierbei fällt nach der 3. Stufe die gewünschte Substanz im 1. Scheidetrichter aus.

Ausb. 40,2 g.

Die Mutterlauge und die übrigen Essigesterphasen wurden zusammen eingeeengt und nochmals der Gegenstromverteilung zwischen Essigester und NaHCO<sub>3</sub> unterworfen. Wieder nach der 3. Stufe fiel die gewünschte Substanz im 1. Scheidetrichter aus. Ausb. 27,8 g.

Gesamtausbeute: 68 g (89,6 %), Schmp. 112-116 °C unter Zersetzung.

##### 3b. [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure

67,5 g Z-Arg-Gly-OtBu werden in 800 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und 2 Stunden im Rückfluß gekocht. Danach wird eingeeengt und der Rückstand mit Methyl-tert.-butyl-ether verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Ausb. 54,2 g.

53,5 g der oben gewonnenen Substanz werden in 535 ml 90 %iger wäßriger Trifluoressigsäure gelöst. Man läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt ein. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 53 g [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]essigsäure-trifluoracetat.

Zur Entfernung der Trifluoressigsäure wird oben gewonnene Substanz über 800 ml schwach basischen Ionenaustauscher (IRA-93) in Wasser bei 50 °C chromatographiert. Die Substanz fällt größtenteils beim Abkühlen aus dem Eluat kristallin aus. Ausb. 24,9 g, Schmp. 287-292 °;  $[\alpha]_D^{21} = 1,0^\circ$  (c = 1, in Eisessig).

##### 3c. [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp(OtBu)-Phe-OtBu

Zu einer Lösung von 1,29 g HCl·H-Asp(OtBu)-Phe-OtBu, 0,772 g [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 0,41 g HOBt in 30 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 0,66 g DCC und läßt 1 Stunde bei 0 °C rühren und über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und der Rückstand an Sephadex LH20 chromatographiert (Säule 4 x 200 cm; Elutionsmittel: Eisessig: n-Butanol:Wasser wie 3,5:4,3:43). Ausb. 800 mg,  $[\alpha]_D^{22} = -25,1^\circ$  (c = 1, in Methanol)

##### 3d. [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp-Phe-OH

610 mg [5-(R)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp(OtBu)-Phe-OtBu werden in 5 ml 90 %iger wäßriger Trifluoressigsäure gelöst. Man läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt ein. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Diethylether ausgeschüttelt und gefriergetrocknet. Ausb. 490 mg,  $[\alpha]_D^{23} = -18,2^\circ$  (c = 1, in Wasser)

### Beispiel 4

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>**

Analog Beispiel 3c werden 0,772 g [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 2,625 g H-Asp(OtBu)-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>-ditosylat mit 0,41 g HOBt und 0,68 g DCC in 30 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt. Ausb. 1,8 g.

160 mg der obigen Verbindung werden in 3 ml einer Mischung 90 %iger wäßriger Trifluoressigsäure/Dimercaptoethan wie 9:1 gelöst. Man läßt 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen, engt ein, löst in Wasser und schüttelt 3 mal mit Diethylether aus. Die wäßrige Phase wird filtriert und gefriergetrocknet. Ausb. 140 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -25,2^\circ$  (c = 1, in Wasser).

**Beispiel 5****[5-(5)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Val-OH**

Analog Beispiel 3c werden 438 mg [5-(R)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 648 mg HCl·H-Asp(OtBu)-Val-OtBu mit 230 mg HOBt und 374 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt. Ausb. 892 mg.

Obige Substanz wird analog Beispiel 3d in 9 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt. Ausb. 767 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -36,6^\circ$  (c = 1, in Wasser).

**Beispiel 6****[5-(5)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Val-NH<sub>2</sub>**

Analog Beispiel 3c werden 772 g [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 971 mg HCl·H-Asp(OtBu)-Val-NH<sub>2</sub> mit 410 mg HOBt und 680 mg DCC in 30 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt.

Ausb. 950 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -41,2^\circ$  (c = 1, in Wasser).

Oben gewonnene Substanz wird analog Beispiel 3d in 10 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

Ausb. 780 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -43,1^\circ$  (c = 1, in Wasser).

**Beispiel 7****[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Arg-Val-NH<sub>2</sub>-acetat**

Analog Beispiel 3c werden 515 mg [5-(R)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,58 g H-Asp(OtBu)-Arg-Val-NH<sub>2</sub>-ditosylat mit 270 mg HOBt und 440 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt. Ausb. 950 mg.

430 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 5 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt. Ausb. 380 mg,  $[\alpha]_D^{20} = -23,2^\circ$  (c = 1, in Wasser).

**Beispiel 8****[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Arg-isobutylamid-acetat**

Analog Beispiel 3c werden 515 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,49 g H-Asp(OtBu)-Arg-isobutylamid-ditosylat mit 270 mg HOBt und 440 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt. Ausb. 1,2 g.

360 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 5 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt. Ausb. 370 mg,  $[\alpha]_D^{20} = -28,3^\circ$  (c = 1, in Wasser).

**Beispiel 9****[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Gln-OH**

Analog Beispiel 3c werden 770 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,23 g HCl·H-Asp(OtBu)-Gln-OtBu mit 410 mg HOBt und 660 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt. Ausb. 891 mg.

850 mg oben gewonnener Substanz werden analog Beispiel 3d in 8 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

Ausb. 742 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -29,5^\circ$  ( $c = 1$ , in Wasser)

#### 5 Beispiel 10

##### [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Arg-4-Abu-OH-acetat

10 Analog Beispiel 3c werden 515 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,12 g 2 HCl·H-Asp(OtBu)-Arg-4-Abu-OtBu mit 270 mg HOBt und 440 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt.

Ausb. 550 mg.

300 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 3 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

15 Ausb. 288 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -29,8^\circ$  ( $c = 1$ , in Wasser).

#### Beispiel 11

##### [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Ser-OH

20 Analog Beispiel 3c werden 770 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,27 g HCl·H-Asp(OtBu)-Ser(tBu)-OtBu mit 410 mg HOBt und 660 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser wie 8:2:0,2:0,2) chromatographiert.

25 700 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 7 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

Ausb. 579 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -19,1^\circ$  ( $c = 1$ , in Wasser).

#### Beispiel 12

30

##### [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Arg-Hyp-NH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-acetat

Analog Beispiel 3c werden 515 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,66 g H-Asp(OtBu)-Arg-Hyp-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-ditosylat mit 270 mg HOBt und 440 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt.

35 Ausb. 947 mg

600 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 6 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

Ausb. 574 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -43,7^\circ$  ( $c = 1$ , in Wasser).

40

#### Beispiel 13

##### [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Phe-Azagly-NH<sub>2</sub>

45 Analog Beispiel 3c werden 600 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1 g HCl·H-Asp(OtBu)-Phe-Azagly-NH<sub>2</sub> mit 327 mg HOBt und 490 mg DCC in 15 ml Dimethylformamid umgesetzt und gereinigt.

Ausb. 800 mg.

50 540 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 10 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

Ausb. 500 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -35^\circ$  ( $c = 1$ , in Eisessig).

#### Beispiel 14

##### 55 [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Phe-N(CH<sub>3</sub>)-NH-CO-NH<sub>2</sub>

Analog Beispiel 3c werden 257 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 540 mg HCl·H-Acp(OtBu)-Phe-N(CH<sub>3</sub>)-NH-CO-NH<sub>2</sub> mit 185 mg HOBt und 278 mg DCC in 10 ml

Dimethylformamid umgesetzt und auf Kieselgel (Eisessig/n-Butanol/Wasser wie 1:8:1) gereinigt.

Ausb. 670 mg.

460 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 20 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

5 Ausb. 400 mg,  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  (c = 1, in Eisessig).

#### Beispiel 15

10 **[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Phe-N(2-naphthylmethyl)-NH-CO-NH<sub>2</sub>**

Analog Beispiel 3c werden 169 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 380 mg HCl·H-Asp(OtBu)-Phe-N(2-naphthylmethyl)-NH-CO-NH<sub>2</sub> mit 93 mg HOBt und 139 mg DCC in 10 ml Dimethylformamid umgesetzt und an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/Wasser/Essigsäure wie 8:2:0,2:0,2) reinigt.

15 Ausb. 100 mg

Oben gewonnene Substanz wird analog Beispiel 3d in 10 ml 90%iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

Ausb. 90 mg,  $[\alpha]_D^{23} = -11,2^\circ$  (c = 1, in Eisessig).

#### 20 Beispiel 16

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Phe-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-NH-CO-NH<sub>2</sub>**

Analog Beispiel 3c werden 365 mg [5-(R)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 600 mg HCl·H-Asp(OtBu)-Phe-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-NH-CO-NH<sub>2</sub> mit 199 mg HOBt und 298 mg DCC in 5 ml Dimethylformamid umgesetzt und auf Kieselgel (n-Butanol/Wasser/Eisessig wie 8:1:1) gereinigt.

25 Ausb. 400 mg

390 mg der oben gewonnenen Substanz werden analog Beispiel 3d in 15 ml 90 %iger Trifluoressigsäure umgesetzt.

Ausb. 380 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -12,7^\circ$  (c = 1, in Eisessig).

30

#### Beispiel 17

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Trp-Pro-OH**

35 Analog Beispiel 3c werden 515 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,154 g HCl·H-Asp(OtBu)-Trp-Pro-OtBu mit 270 mg HOBt und 440 mg DCC in 20 ml Dimethylformamid umgesetzt und an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser wie 8:2:0,15:0,15) gereinigt.

Ausb. 850 mg.

790 mg oben gewonnener Substanz werden analog Beispiel 4 in 10 ml 90 %iger Trifluoressigsäure/1,2-

40 Ethandithiol (9:1) umgesetzt.

Ausb. 750 mg,  $[\alpha]_D^{22} = -45,5^\circ$  (c = 1, in Wasser).

#### Beispiel 18

45 **[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Trp-OH**

Analog Beispiel 3c werden 770 mg [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 1,4 g HCl·H-Asp(OtBu)-Trp-OtBu mit 410 mg HOBt und 660 mg DCC umgesetzt und an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser wie 8:2:0,2:0,2) gereinigt.

50 Ausb. 760 mg.

700 mg oben gewonnener Substanz werden analog Beispiel 4 in 11 ml 90 %iger Trifluoressigsäure/1,2-Ethandithiol (9:1) umgesetzt.

Ausb. 617 mg,  $[\alpha]_D^{21} = -12,3^\circ$  (c = 1, in Wasser)

#### 55 Beispiel 19

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Trp-Gly-OH**

Analog Beispiel 3c werden 1,21 g [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und 2,47 g HCl·H-Asp(OtBu)-Trp-Gly-OtBu mit 635 mg HOBt und 635 mg DCC in 30 ml Dimethylformamid umgesetzt und an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser wie 9:2:0,2:0,2) gereinigt.

Ausb. 1 g Öl.

- 5    Oben gewonnene Substanz wird analog Beispiel 4 in 10 ml 90 %iger Trifluoressigsäure/1,2-Ethandithiol (9:1) umgesetzt.

Ausb. 0,67 g,  $[\alpha]_D^{23} = -28,2^\circ$  (c = 1, in Wasser).

#### Beispiel 20

10

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Trp-NH<sub>2</sub>**

Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-Trp-NH<sub>2</sub> analog Beispiel 3c und Beispiel 4.

- 15     $[\alpha]_D^{24} = -19^\circ$  (c = 1, in Wasser)

#### Beispiel 21

20

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>-acetat**

Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-Boc analog Beispiel 3c und Beispiel 3d.

$[\alpha]_D^{21} = -22,2^\circ$  (c = 1, in Wasser)

- 25    **Beispiel 22**

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-L-phenylglycin**

- 30    Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-Phg-OtBu analog Beispiel 3c und Beispiel 3d.

$[\alpha]_D^{19} = +20,7^\circ$  (c = 1, in Wasser)

#### Beispiel 23

- 35    **[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-L-hexahydrophenylglycin**

Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-L-hexahydrophenylglycin-OtBu analog Beispiel 3c und Beispiel 3d.

$[\alpha]_D^{20} = -30,6^\circ$  (c = 1, in Wasser)

40

#### Beispiel 24

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-L-α-Phenylglycinol**

- 45    Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-L-α-phenylglycinol analog Beispiel 3c und Beispiel 3d.

$[\alpha]_D^{20} = -9,8^\circ$  (c = 1, in Wasser)

#### Beispiel 25

50

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-D-α-Phenylglycinol**

Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-D-α-phenylglycinol analog Beispiel 3c und Beispiel 3d.

- 55     $[\alpha]_D^{19} = -49,8^\circ$  (c = 1, in Wasser)

#### Beispiel 26

**[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Tyr-OH**

Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-OtBu analog Beispiel 3c und Beispiel 4.

5  $[\alpha]_D^{21} = -17^\circ$  (c = 1, in Wasser)

**Beispiel 27****[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Tyr-NH<sub>2</sub>**

10 Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-NH<sub>2</sub> analog Beispiel 3c und Beispiel 4.

$[\alpha]_D^{21} = -22,5^\circ$  (c = 1, in Wasser)

**15 Beispiel 28****[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Nal-OH**

20 Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-Nal-OtBu analog Beispiel 3c und Beispiel 4.

$[\alpha]_D^{21} = -8,7^\circ$  (c = 1, in Wasser)

**Beispiel 29****25 [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-Nal-Aoc-OH**

Aus [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure und HCl·H-Asp(OtBu)-Nal-Aoc-OtBu analog Beispiel 3c und Beispiel 4.

30  $[\alpha]_D^{23} = -15,3^\circ$  (c = 1, in Wasser)

**Beispiel 30****[5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-(fluoren-9-yl)-amid****35 a) [5-(S)-(3-Nitro-guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure**

11 g (0,05 mol) H-Arg(NO<sub>2</sub>)-OH werden mit 4,3 g (0,05 mol) Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Wasser unter Rückfluß gelöst. Bei 70° werden 7,1 g (0,055 mol) Isocyanatoessigsäureethylester zugetropft. Man rührt 1 Stunde bei 70° C, läßt abkühlen, rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt mit 50 ml  
40 konz. Salzsäure, engt ein, gibt 20 ml halbkonz. Salzsäure zu, erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß, engt weitgehend ein und saugt das ausgefallene Produkt ab.  
Schmp. 202-207° C.

**b) [5-(S)-(3-Nitro-guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp(OBzl)-fluoren-9-yl)-amid**

45 0,15 g (0,5 mmol) [5-(S)-(3-Nitro-guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]essigsäure werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 0,13 g (0,5 mmol) Disuccinimidylcarbonat und 0,05 g 4-Dimethylaminopyridin wird 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 0,2 ml (2,5 mmol) N-Ethylmorpholin und 0,47 g (0,5 mmol) H-Asp(OBzl)-(fluoren-9-yl)-amid-trifluoracetat in 3 ml Dimethylformamid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man engt zur Trockene ein, versetzt mit  
50 Methylenchlorid und extrahiert mit Natriumhydrogencarbonat- und Kaliumhydrogensulfatlösung. Die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand mit Methanol/Essigester kristallisiert.  
Ausb. 150 mg, Schmp. 162-164° C

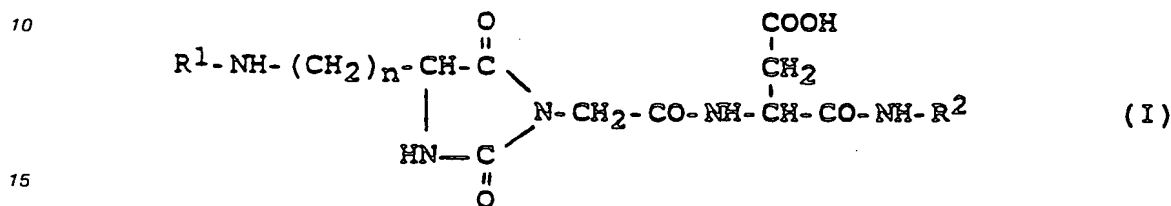
**55 c) [5-(S)-(3-Guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl] acetyl-Asp-(fluoren-9-yl)-amid**

80 mg [5-(S)-(3-Nitro-guanidino-propyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-Asp(OBzl)-(fluoren-9-yl)-amid werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0,1 g 10 %-Pd/C 8 Stunden bei 50° C

hydriert. Dann werden 50 ml Wasser zugegeben und weitere 8 Stunden bei 50 ° C hydriert. Man filtriert heiß ab, engt ein, verrührt mit Isopropanol und kristallisiert aus Methanol um.  
Ausb. 58 mg, Schmp. > 250 ° C.

## 5 Patentansprüche

### 1. Verbindung der allgemeinen Formel I



in welcher

n für eine ganze Zahl 3 oder 4 steht:

R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder einen Rest der Formel II bedeutet



worin

$R'$  und  $R''$

 $R^2$ 

unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeuten;

Wasserstoff, -NH-CO-NH<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Carbamoyl, Carboxy, Carboxamido, Amino, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkoxy, Guanidino, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und einen Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

 $\mathbb{R}^3$ 

für C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl oder einen mono- oder bicyklischen 5- bis 12-gliedrigen heterozyklischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, steht, wobei der Aryl- und unabhängig voneinander der Heterozyklus-Rest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkoxy, Halogen, Hydroxy Nitro und Trifluormethyl substituiert sind; oder für einen Rest R<sup>4</sup> steht: wobei

 $\mathbb{R}^4$ 

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; OR<sup>5</sup>; SR<sup>5</sup>; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest COR<sup>4'</sup>, bedeutet worin R<sup>4'</sup> wie R<sup>4</sup> definiert ist;

 $R^S$ 

Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Arylcarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-alkyloxycarbonyl, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann;

 $R^6$ 

Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl bedeutet:

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

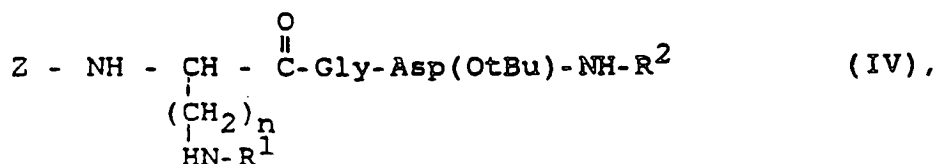
2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

 $R^2$ 

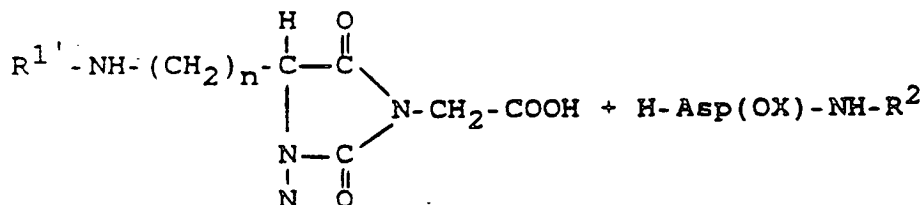
Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls 1- bis 4-fach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Amino, Carboxy, Carba-



- moyl, Guanidino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, Halogen und einen Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei
- 5           R<sup>3</sup>           für C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder einen mono- oder bityklischen 5- bis 12-gliedrigen heterozyklischen, aromatischen Ring, steht, der als Heteroelement ein oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei unabhängig voneinander der Aryl- und Heterozyklus-Rest gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy und Trifluormethyl substituiert sind; oder für einen Rest R<sup>4</sup> steht, wobei
- 10           R<sup>5</sup>           NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; OR<sup>5</sup>; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest COR<sup>4'</sup> bedeutet, worin R<sup>4'</sup> wie R<sup>4</sup> definiert ist;
- 15           R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>   unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl bedeutet.
3. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß
- 20           R<sup>1</sup>           ein Rest der Formel II bedeutet, worin
- R' und R''   unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl bedeuten;
- R<sup>2</sup>           Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet, das zweifach durch gleiche oder verschiedene Reste R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei
- R<sup>4</sup>           Hydroxy; Amino; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest COR<sup>4'</sup> bedeutet, worin R<sup>4'</sup> wie R<sup>4</sup> definiert ist.
- 25           R<sup>4</sup>           Hydroxy; Amino; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest COR<sup>4'</sup> bedeutet, worin R<sup>4'</sup> wie R<sup>4</sup> definiert ist.
- 30 4. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß
- R<sup>2</sup>           Methyl bedeutet, das zweifach durch verschiedene Reste R<sup>4</sup> und COR<sup>4'</sup> substituiert ist, wobei R<sup>4</sup> bzw. R<sup>4'</sup> wie in Anspruch 3 definiert sind.
5. Verbindung der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
- 35           R<sup>1</sup>           ein Rest der Formel II bedeutet, worin
- R' und R''   Wasserstoff bedeuten
- R<sup>2</sup>           Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet, das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander durch -OH, NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NH, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, einen Rest R<sup>3</sup>, wobei
- 40           R<sup>3</sup>           für C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann, einen bityklischen 8- bis 12-gliedrigen heterozyklischen, aromatischen Ring, der als Heteroelement ein Stickstoffatom enthält, steht, oder einen Rest R<sup>4</sup> substituiert ist, wobei
- R<sup>4</sup>           für NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylierten oder N-C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest sowie deren Amide, oder einen Rest COR<sup>4'</sup>, worin R<sup>4'</sup> wie R<sup>4</sup> definiert ist, steht,
- 45           R<sup>5</sup>           Wasserstoff,
- R<sup>6</sup>           C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeuten, und
- 50           n           3 bedeutet.
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 55           a1) Verbindungen der Formel IV



in der Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben, in Tetrahydrofuran 2-3 Stunden im Rückfluß erhitzt, oder  
a<sub>2</sub>) die Verbindungen der allgemeinen Formel VI und VII



(VI)

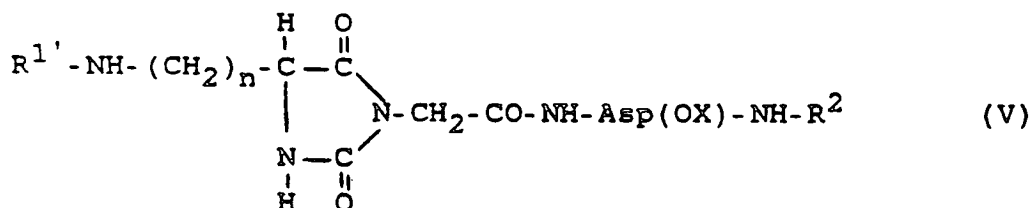
(VII)

worin

R<sup>1'</sup> -C(NH<sub>2</sub>)=N-NO<sub>2</sub> bedeutet oder wie R<sup>1</sup> oben definiert ist,

X für tBu oder Bzl steht und R<sup>2</sup> und n die oben beschriebenen Bedeutungen haben, mittels der allgemeinen Methoden der Peptidchemie kondensiert, und

b) die so entstandenen Hydantoine der allgemeinen Formel V

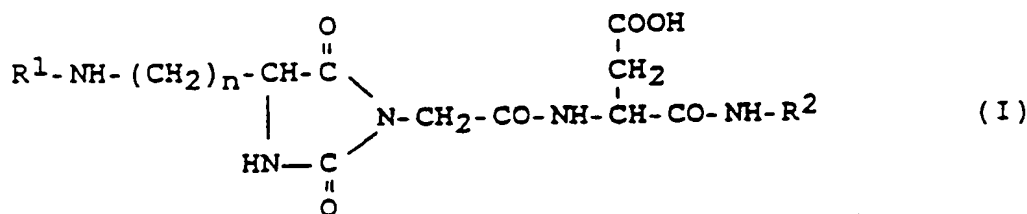


durch katalytische Hydrierung und/oder saure Abspaltung der Schutzgruppen in die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt.

7. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Anwendung als Heilmittel.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Hemmung der Thrombozytenaggregation.
9. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Hemmung der Osteoclastenbindung an die Knochenoberfläche.
10. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder deren physiologisch verträgliches Salz und einen physiologisch annehmbaren Träger.

**Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR**

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



in welcher

- n für eine ganze Zahl 3 oder 4 steht;  
 R<sup>1</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder einen Rest der Formel II bedeutet



worin

R' und R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeuten;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, -NH-CO-NH<sub>2</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Carbamoyl, Carboxy, Carboxamido, Amino, Mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkoxy, Guanidino, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und einen Rest R<sup>3</sup> substituiert ist, wobei

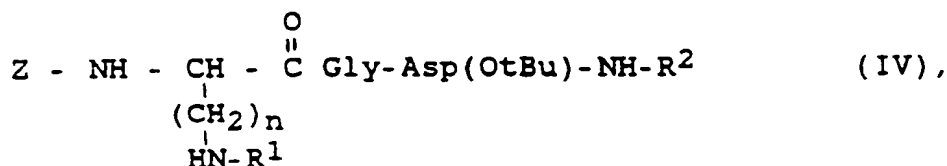
R<sup>3</sup> für C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl oder einen mono- oder bicyklischen 5- bis 12-gliedrigen heterozyklischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der als Heteroelement ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Atome enthalten kann, steht, wobei der Aryl- und unabhängig voneinander der Heterozyklus-Rest gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitro und Trifluormethyl substituiert sind; oder für einen Rest R<sup>4</sup> steht; wobei

R<sup>4</sup> NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; OR<sup>5</sup>; SR<sup>5</sup>; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest COR<sup>4</sup>, bedeutet worin R<sup>4</sup> wie R<sup>4</sup> definiert ist;

R<sup>5</sup> Wasserstoff, gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Arylcarbonyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-alkyloxycarbonyl, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten oder C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu NH-CH<sub>2</sub> reduziert sein kann;

R<sup>6</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl oder C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl bedeutet;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel IV



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebenen Bedeutungen haben, in Trifluoressigsäure löst und 30 Minuten - 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen läßt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I

herstellt, worin

$R^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls 1- bis 4-fach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Amino, Carboxy, Carbamoyl, Guanidino,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Halogen und einen Rest  $R^3$  substituiert ist, wobei

$R^3$  für  $C_6$ - $C_{12}$ -Aryl,  $C_6$ - $C_{12}$ -Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder einen mono- oder bityklischen 5- bis 12-gliedrigen heterozyklischen, aromatischen Ring, steht, der als Heteroelement ein oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei unabhängig voneinander der Aryl- und Heterozyklus-Rest gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy und Trifluormethyl substituiert sind; oder für einen Rest  $R^4$  steht, wobei

$R^4$   $NR^5R^6$ ;  $OR^5$ ; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $C_1$ - $C_8$ -alkylierten oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl- $C_1$ - $C_8$ -alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen Rest  $COR^4$  bedeutet, worin  $R^4$  wie  $R^4$  definiert ist;

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl oder  $C_6$ - $C_{12}$ -Aryl bedeutet.

3. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin

$R^1$  ein Rest der Formel II bedeutet, worin

$R^1$  und  $R''$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_2$ -Alkyl bedeuten;

$R^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeutet, das zweifach durch gleiche oder verschiedene Reste  $R^4$  substituiert ist, wobei

$R^4$  Hydroxy; Amino; eine Aminosäureseitenkette; einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $C_1$ - $C_8$ -alkylierten oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl- $C_1$ - $C_8$ -alkylierten Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest bedeutet, bei dem die Peptidbindung zu  $NH-CH_2$  reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide, wobei freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls durch Wasserstoff oder Hydroxymethyl substituiert oder durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können; oder einen  $COR^4$  bedeutet, worin  $R^4$  wie  $R^4$  definiert ist.

4. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin

$R^2$  Methyl bedeutet, das zweifach durch verschiedene Reste  $R^4$  und  $COR^4$  substituiert ist, wobei  $R^4$  bzw.  $R^4$  wie in Anspruch 3 definiert sind.

5. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I herstellt, worin

$R^1$  ein Rest der Formel II bedeutet, worin

$R^1$  und  $R''$  Wasserstoff bedeuten

$R^2$  Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeutet, das ein- oder zweifach, unabhängig voneinander durch  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $C_5$ - $C_8$ -Cycloalkyl, einen Rest  $R^3$ , wobei

$R^3$  für  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann, einen bityklischen 8- bis 12-gliedrigen heterozyklischen, aromatischen Ring, der als Heteroelement ein Stickstoffatom enthält, steht, oder einen Rest  $R^4$  substituiert ist, wobei

$R^4$  für  $NR^5R^6$ , einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- $C_1$ - $C_4$ -alkylierten oder N- $C_6$ - $C_{14}$ -aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkylierten Azaaminosäure- oder Dipeptid-Rest sowie deren Amide, oder einen Rest  $COR^4$ , worin  $R^4$  wie  $R^4$  definiert ist, steht,

$R^5$  Wasserstoff,

$R^6$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl bedeuten, und

n 3 bedeutet.

6. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend eine Verbindung der Formel

I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man diese und einen physiologisch annehmbaren Träger in eine geeignete Darreichungsform bringt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

